UNIVERSITE DE BORDEAUX
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 — N° 113

LES LEUCÉMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES A FORME MÉDULLAIRE PURE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 12 Juillet 1954

PAR

René PERLANT

Diplômé de Médecine Tropicale

né le 19 Mai 1924, au BOUCAU (Basses-Pyrénées)

Examinateurs de la Thèse — MM. de GRAILLY, Professeur, *Président*; BONNIN, Professeur; DUBARRY, Professeur; MORETTI, Agrégé — *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE J. PECHADE
20, rue Margaux, 20

1954

UNIVERSITE DE BORDEAUX
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 — N° 113

LES LEUCÉMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES A FORME MÉDULLAIRE PURE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 12 Juillet 1954

PAR

René PERLANT

Diplômé de Médecine Tropicale

né le 19 Mai 1924, au BOUCAU (Basses-Pyrénées)

Examinateurs de la Thèse — MM. de GRAILLY, Professeur, *Président*; BONNIN, Professeur; DUBARRY, Professeur; MORETTI, Agrégé — *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE J. PECHADE
20, rue Margaux, 20

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. R. DUPÉRIÉ, L. CHELLE
DOYEN : M. G. PORTMANN
ASSESSEUR : M. R. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES
LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER,
DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX.	Pathologie générale et expérimentale	SARIC
id.	BROUSTET	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopedie	POUYANNE
Clinique chirurgicale	MASSÉ.	Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN.
Clinique d'Accouchements	RIVIÈRE.	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Clinique Gynécologique	MAGENDIE.	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.	Médecine et hygiène tropicales et clinique des maladies tropicales	BONNIN.
Anatomie	DUFOUR	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Anatomie générale et histologie	MAYER	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Hygiène et clin. de la tuberculose	PIÉCHAUD.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale	REBOUL.	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Chimie	MESNARD.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Matière médicale	GOLSE.	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Pharmacie	VITTE.	Thérapeutique	TRAISSAC
Physiologie	FABRE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY.
Clin. méd. des mal. des enfants	FONTAN.		
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.		

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL : M. BLANQUET (**Physique pharmaceutique**)

PROFESSEURS SANS CHAIRE : M. MAHON (**Obstétricie sociale**)
M. PAUTRIZEL (**Parasitologie**)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER	Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
Bactériologie	MOUSTARDIER	»	QUILICHINI
Anatomie pathologique	LEGER	Pharmacie (3e Section)	CAZAUX
Anatomie	RIGAUD	Biochimie médicale	NEUZIL
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE	Pathologie expérimentale	FAURE

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine Générale	BERGOUIGNAN	Obstétrique	CHASTRUSSE
»	LENG-LEVY	»	FAUGERE
»	LAVIGNOLLE	Ophtalmologie	BESSIERE
»	MORETTI	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Chirurgie Générale	LAUMONIER	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
»	J. CHAVANNAZ	Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
»	VILLAR	Médecine légale et Médecine du travail	L'ÉPÉE.
»	TINGAUD	Electroradiologie	LACHAPÈLE.
»	DEPAULIS	Odonto-stomatologie	BENOIT
		Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER	Physiologie	BENELLI
Accouchements	CHASTRUSSE	Organographie et Physiologie végétale	TEMPERE
Puériculture	VERGER	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER
id.	PERY		VILLAR
Législation pharmaceutique	COUSTOU	Zoologie pharmaceutique	BAILANGER
Anatomie	CABANIE	Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN		
Cryptogamie	LAUBIE		

Le Secrétaire principal de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MES PARENTS

Faible témoignage de ma tendresse et de ma gratitude.

A MA FAMILLE

Dont la sollicitude ne m'a jamais abandonné.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BRIAND
ET A MADAME BRIAND

En témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARBAIS

Hommage respectueux.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur MORETTI

Agrégé de Médecine Generale

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

Monsieur le Professeur J.-J. DUBARRY

Professeur d'Hydrologie Thérapeutique

et Climatologie

Membre titulaire de la Société de Gastro-Entérologie

Médecin des Hôpitaux

Officier d'Académie

Monsieur le Professeur BONNIN

Professeur de Médecine Tropicale et Clinique

des Maladies Exotiques

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

Officier de l'Instruction Publique

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DE GRAILLY

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

ET MICROSCOPIE CLINIQUE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MEMBRE CORRESPONDANT DE LA SOCIÉTÉ MÉDICALE

DES HÔPITAUX DE PARIS

MÉDECIN DE LA FONDATION BERGONIÉ (CENTRE ANTICANCÉREUX)

CHEVALIER DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

CROIX DES SERVICES MILITAIRES VOLONTAIRES

que nous remercions vivement pour son obligeance et ses précieux conseils.

LES LEUCÉMIES LYMPHOIDES CHRONIQUES A FORME MÉDULLAIRE PURE

HISTORIQUE

La connaissance et l'isolement des leucémies lymphoïdes datent du siècle dernier où l'association de la technique microscopique à l'anatomo-pathologie et à l'hématologie permet d'isoler les leucémies du groupe hétérogène des splénomégalies qui semblent connues depuis longtemps.

Duplay, en 1834, disait avoir trouvé « une matière gris jaunâtre, qui est du véritable pus », dans le sang d'un sujet atteint d'une hypertrophie considérable de la rate.

Barth et Donné, en 1839, constatent la coexistence d'une anémie, d'une grosse rate, et d'un « aspect laiteux du sang ». Ils ne publient leur cas qu'en 1856.

Entre-temps, Bennet, en 1845, rapporte « deux cas de maladie et d'hypertrophie de la rate où la mort était survenue à la suite de matière purulente dans le sang ». L'auteur pensait à une suppuration sanguine.

Mais Virchow, six semaines plus tard, estime que ce sont les globules blancs du sang, dont le nombre est considérablement augmenté, qui lui donnent cet aspect particu-

lier, et il crée le terme de *leukamie* que LEUDET traduit par *leucémie*. Il en distingue deux grandes catégories cliniques. La première a une grosse rate et des globules blancs granuleux, c'est la forme « liénale » ; la deuxième, la forme « lymphatique », a de volumineuses adénopathies et des globules blancs plus petits à gros noyau unique.

Ce n'est qu'avec la ressource des colorants à base d'aniline qu'en 1891 EHRLICH individualise les différents aspects des globules blancs et sépare la « leucémie myéloïde », où la prolifération porte sur les éléments granuleux, de la « leucémie lymphoïde » où la prolifération porte sur les éléments mononucléés. Il attribue en outre ces modifications sanguines à une hyperplasie pathologique des organes hématopoïétiques.

Mais, dès 1855, COHNHEIM rapporte le cas d'un homme de 24 ans chez qui le tableau clinique de leucémie avec splénomégalie s'accompagne d'une diminution du nombre des leucocytes sanguins. L'autopsie confirme l'infiltration lymphocytaire de la rate, du foie, des reins, des ganglions, comme dans les leucémies vraies, et il crée le terme de pseudo-leucémies pour désigner ces cas où le processus pathologique n'affecte pas le sang circulant.

En France, des cas semblables sont groupés sous le nom d' « *adénie* », et bientôt, dédaignant l'histologie des lésions, on classe sous le même vocable toutes les hypertrophies ganglionnaires, qu'elles soient tuberculeuses, syphilitiques, lymphosarcomateuses, lymphogranulomateuses, ce qui crée naturellement une certaine confusion. Aussi est-on obligé de revenir à la définition originelle de CONHEIM en la précisant, et l'on considère que le fait essentiel dans les leucémies n'est pas la prolifération des cellules blanches du sang, même pas la perturbation de la formule sanguine, mais la prolifération des organes hématopoïétiques ; la leucémie sanguine n'étant qu'un symptôme contingent.

Cette définition permet d'individualiser différentes formes cliniques.

Déjà, en 1856, Blaque avait décrit les formes spléniques pures de la maladie.

On individualise encore les formes cutanées (Klein) à tumeurs, infiltrations diffuses, érythrodermies, exanthèmes. D'autre part, on connaît les formes subleucémiques et aleucémiques.

Le mode de début est précisé. Il est très protéiforme et la maladie, tout d'abord, peut prendre une forme anémique, purpurique, neurologique (Fraenkel), pseudo-appendiculaire (Bensis et Gouttas, Milhit, Lamy), ostéo-articulaire et phlébitique (Debray, Michaux et Mlle Sainton), amygdalienne, intestinale, rénale, testiculaire, mammaire, utérine. Elle peut de même se révéler par un syndrome de Mickulicz, par une hépatomégalie isolée, que l'on prend souvent au début pour un cancer primitif de l'organe, mais qu'une ponction-biopsie permet de rattacher à la lymphoïdose.

Mais, très rapidement dans tous les cas, se produit l'hypertrophie constante et considérable des ganglions lymphatiques superficiels et profonds, à maximum dans la région cervicale. La rate est modérément grosse, on note une certaine hyperplasie des amygdales. La mort survient en moyenne dans deux ou trois ans. Mais la durée est assez irrégulière et la maladie peut évoluer en quelques semaines dans sa forme aiguë, ou bien en plusieurs années (plus de vingt ans dans le cas de leucémie splénique décrite par N. Fiessinger et Mme C. M. Laur). Elle touche en général les sujets adultes, surtout les hommes.

En 1927, Ch. Aubertin décrit un cas de leucémie lymphoïde chronique sans augmentation de volume de la rate ni des ganglions ; puis, successivement, Bensis et Gouttas, Delore, Guichard, Brette et Philippe, Even, Vibert et Oury, Lechelle, Viallards et Rosey rapportent des cas identiques où la leucémie lymphoïde évolue sans hypertrophie des ganglions ni de la rate.

Dans sa thèse, Guy RENDU en rapporte également trois cas. Nous en rapprocherons l'observation de Mlle Mas... que M. le Professeur de GRAILLY a bien voulu nous confier.

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATION I

(De M. le Professeur de Grailly)

Mlle Mas..., 60 ans, femme de chambre, demeurant à Bordeaux, vient à la consultation de l'un de nous le 27 octobre 1949. Elle se plaint d'être très fatiguée depuis l'été et, en dehors de ces troubles généraux, de quelques douleurs gastriques, d'inappétence et de brûlures après les repas. Elle a enfin un peu maigri. On ne trouve rien de particulier dans ses antécédents directs et collatéraux.

Examen de la malade :

C'est une femme pâle, qui n'est pas fébrile, dont le pouls est rapide (supérieur à 100). Cependant, ses muqueuses sont assez colorées. Elle ne présente pas d'adénopathie, seul un corps thyroïde augmenté de volume légèrement. Il s'agit d'un goître nodulaire qui date de douze ans. La rate est percutable sur trois travers de doigt en long et deux travers de doigt en large, par conséquent un peu augmentée de volume. On ne voit rien par ailleurs à l'examen des divers appareils. La tension artérielle est de 17,7. Dans les urines, ni albumine, ni sucre. Le métabolisme basal est à + 1,47, c'est-à-dire normal.

L'*examen du sang* donne les renseignements suivants :

Taux d'hémoglobine: 85 % ; hématies : 4.557.000 ; globules blancs : 12.000 (avec polyneutrophiles, 20 %) ; éosinophiles : 0;

basophiles : 0 ; lymphocytes : 67 % ; monocytes : 10 % ; cellules du type métamyélocyte : 3 % ; valeur nucléaire : 240.

En somme, lymphocytose sans localisation lymphadénique apparente, ni particulièrement marquée (amygdale, tube digestif).

Le *myélogramme* montre également une infiltration de type lymphoïde.

Depuis cette date, la malade est surveillée au point de vue hématologique ; d'autre part, un traitement lui est fait pour stimuler la moelle osseuse (nucléarsitol, extrait de foie de veau, etc.).

Malgré cela, cet état demeure à peu près le même pendant quatre ans et ce n'est que pendant l'hiver 1953 que, la malade étant plus fatiguée, on fait un nouvel examen hématologique qui montre une augmentation du nombre des globules blancs, qui arrive à 80.000 avec 80 % de lymphocytes.

En même temps, la malade est plus fatiguée, la rate n'est pas augmentée de volume, pas de signe de localisation. On institue un traitement par l'uréthane : 1 gr. par jour, par voie buccale, pendant trois semaines à un mois, mal supporté, sans modification apparente de la formule sanguine. Du phosphore radio-actif, donné par M. le Professeur Reboul, aux doses de deux millicuries, lui est administré à quinze jours d'intervalle ; il est un peu plus actif puisque l'hémogramme montre une légère diminution des globules blancs.

En somme, il s'agit d'une leucémie lymphoïde ambulatoire, sans augmentation de volume de la rate et des ganglions, sans localisation visible, qui ne paraît pas influencée par l'uréthane, et très peu par le phosphore radio-actif. Ce défaut de localisation ne nous a pas permis de faire de la radiothérapie, d'autant plus que nous craignons un risque d'agir sur les rares éléments de la lignée granuleuse.

Nous envisagerons pour cette femme peut-être un traitement genre A.C.T.H. ou cortisone.

CHAPITRE II

OBSERVATION II

(de M. le Professeur Ch. AUBERTIN)

Cette forme particulière de leucémie lymphoïde, sans augmentation de volume de la rate ni des ganglions, a été décrite pour la première fois par M. Ch. AUBERTIN en 1927. Nous rapporterons cette observation princeps, nous bornant à résumer les observations ultérieures rencontrées dans la littérature.

Il s'agit d'un homme, M. G..., 56 ans, qui vient consulter en mai 1926 pour des « phénomènes hémorragiques liés à l'hypertension artérielle ».

Il n'y a rien de particulier dans ses antécédents héréditaires, ni personnels. Il est malade depuis quelques mois et a présenté, à plusieurs reprises, des hémorragies diverses : purpura, épistaxis, gingivorragies. Ces différentes hémorragies ont été attribuées, dans son pays, à l'hypertension artérielle et il suit, depuis plusieurs mois, un traitement et un régime destinés à combattre cet état. Depuis son arrivée en France est survenue une nouvelle poussée purpurique accompagnée d'une hématurie importante qui l'amènent à nous consulter.

Le malade est bien constitué, légèrement amaigri, mais un peu pâle. Il présente un purpura formé de petites taches très

nombreuses au niveau des membres inférieurs, montant jusqu'au-dessus des genoux, sans œdème : l'hématurie est intense, constituée par du sang rouge avec quelques caillots ; il n'y a pas d'autres phénomènes hémorragiques.

L'examen du cœur est négatif, le pouls est régulier et bat à 84 pulsations à la minute, les artères sont souples, la tension est à 14-9.

L'examen du foie est négatif, et les urines ne contiennent pas de pigments biliaires. Il n'y a pas d'œdème et il n'y eut plus d'albumine dans les urines dès la disparition de l'hématurie.

La rate n'est pas augmentée de volume ; on ne trouve nulle part trace de ganglions externes (l'examen radioscopique, fait ultérieurement, montre l'absence de ganglions trachéo-bronchiques). Les amygdales sont normales. La température a toujours été normale.

Dès ce moment, éliminant le diagnostic d'hémorragies causées par l'hypertension, et même par l'hypertension paroxystique, ou de phénomènes hémorragiques liés à l'insuffisance rénale, nous fîmes faire, par M. CHÉNÉ, un examen de sang portant à la fois sur les troubles de la coagulation et sur les éléments figurés. Cet examen donna les résultats suivants :

Globules rouges : 4.930.000 ; hémoglobine : 80 % ; valeur globulaire : 0,8 ; temps de coagulation : 8' ; rétraction du caillot : normale ; temps de saignement : 7' 30" ; globules blancs : 86.800.

Formule : Poly neutrophyles : 18 % ; éosinophiles : 1 % ; basophiles : 0 ; lymphocytes : 73 % ; moyens mono : 8 % ; grands mono : 0 ; myélocytes : 0.

Nous étions donc en présence d'un cas de leucémie lymphoïde qui appartenait à la forme chronique, non seulement par l'absence de fièvre et d'angine, mais aussi par la morphologie cellulaire, car les mononucléaires, qui formaient la majorité des globules blancs, étaient des lymphocytes et des mononucléaires moyens, et dans les lames de sang, que nous étudiâmes nous-même à plusieurs reprises, nous ne trouvâmes jamais de mono-

nucléaires à protoplasme basophile, ni de grands lymphocytes pouvant être interprétés comme des cellules primordiales.

D'autre part, les anomalies de la coagulation se réduisaient à une prolongation du temps de saignement sans retard de la coagulation et sans anomalie de la rétraction du caillot ; les plaquettes nous semblèrent très diminuées sur les lames ; c'est là, d'ailleurs, une particularité fréquente dans la forme lymphoïde de la leucémie.

L'examen de la rate et des ganglions était cependant toujours négatif. Ce qui ne nous empêcha pas de porter le diagnostic de leucémie lymphoïde. Ajoutons que la pression sur les extrémités osseuses et les os plats n'était pas douloureuse.

Nous traitâmes d'abord les phénomènes hémorragiques, qui étaient assez inquiétant, par le chlorure de Ca, le sérum hémopoïétique et surtout les transfusions sanguines intra-musculaires, et, dès que l'hématurie et le purpura eurent disparu, nous demandâmes au Docteur Beaujard de soumettre le malade à la radiothérapie au niveau des épiphyses osseuses et, accessoirement, de la rate. Ce traitement amène, dès le début, une amélioration notable puisque, le 16 juin, après quelques séances, le chiffre leucocytaire tombait à 10.800, le taux des polynucléaires montant à 34 %. A ce moment, le temps de coagulation était encore de huit minutes, mais avait tendance à affecter un type plasmatique ; le temps de saignement était plus notablement allongé (14' 30"), mais la rétractibilité du caillot était normale.

La radiothérapie fut continuée jusqu'en juillet ; pendant les vacances, que le malade passa à la campagne, elle fut remplacée par une série de cinq injections de Thorium X de 300 microgrammes chacune. A partir de juillet, les phénomènes hémorragiques avaient complètement disparu et n'ont pas reparu depuis.

En novembre, le malade revint en France pour ses affaires (il n'avait cessé de mener une vie fort active, sauf pendant les périodes hémorragiques), après une assez longue interruption de traitement. Son état général était excellent, il avait repris son poids antérieur et il se déclarait complètement guéri. Cependant, le chiffre leucocytaire était remonté à 22.000 ; cinq séances de

radiothérapie seulement purent être faites du 3 au 20 novembre et, à ce moment, le chiffre leucocytaire était encore de 18.400. Le malade est actuellement reparti en Europe Centrale et se juge guéri (lettre du 1er janvier 1927), mais reste néanmoins sous notre surveillance. A aucun moment nous n'avons observé chez lui une augmentation de volume des ganglions, ni de la rate.

Dans l'observation présente, il est à peu près certain que l'hyperplasie de la moelle existe et qu'à elle seule, elle est assez intense pour retentir sur le sang. L'action de la radiothérapie dirigée sur les seules extrémités osseuses le prouve. Le terme « médullaire pure » peut être, cliniquement tout au moins, appliqué.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Depuis cette observation, quelques cas ont été rapportés. Ils sont peu nombreux puisque E. Even, J. Vibert et M. Oury, dans un article du *Paris Médical* du 4 mars 1950, ne signalent aucun autre cas en dehors de celui de M. Aubertin, tout au moins en France. Nous en avons trouvé quelques-uns dont l'appellation peut peut-être prêter à discussion, c'est ce que nous montrerons par la suite. Voici d'abord, brièvement exposées, ces observations.

W. Bensis et A. Gouttas publient, dans *Le Sang* du 4 février 1930, « Deux cas de leucémie lymphoïde sans splénomégalie ni hypertrophie des ganglions lymphatiques ».

OBSERVATION III

Le premier cas est celui de Mme C. V..., 58 ans.

Les auteurs n'ont rien noté sur les antécédents héréditaires. Dans les antécédents personnels, ils relèvent que la malade, mariée à 22 ans, a eu cinq grossesses régulières, qu'elle a été atteinte de dengue à 36 ans et qu'elle est ménopausée depuis l'âge de 45

ans. Il y a quatre ans, on a noté un léger chapelet ganglionnaire au cou, qui fut pris pour une adénite cervicale tuberculeuse et traité par héliothérapie. Deux ans après, les ganglions auraient disparu.

En juin 1927, la malade fut atteinte de conjonctivite avec tension des globes oculaires, puis légère exophtalmie. C'est à ce moment qu'un examen du sang montre 120.000 leucocytes avec prédominance des lymphocytes.

Les auteurs examinent la malade pour la première fois le 15 novembre 1927. Ils notent un léger chapelet ganglionnaire dans la région cervicale gauche. La rate et le foie sont normaux, les amygdales également. Ils font un hémogramme qui donne :

Globules rouges : 4.100.000 ; leucocytes : 110.000 ; hémoglobine : 85 % ; valeur globulaire : 1 ; coagulation sur lame : 5' ; temps de saignement : 4'.

Formule sanguine : Polyneutrophiles : 5,5 % ; éosinophiles : 0,5 % ; basophiles : 0 ; petits et moyens lymphocytes : 86 % ; grands lymphocytes : 6 % ; grands mononucléaires : 2 % ; lymphoblastes : 0.

Ils entreprennent alors un traitement radiothérapique dirigé sur la rate et les ganglions, traitement qui donne un succès complet.

Il n'y a pas eu d'examen biopsique des ganglions.

OBSERVATION IV

Le deuxième cas signalé par les auteurs est également celui d'une femme, Mme K..., 58 ans.

Il n'y a rien de particulier dans les antécédents héréditaires de la malade.

Dans ses antécédents personnels, on note une atteinte de dengue, puis une congestion pulmonaire.

L'examen de la malade est pratiqué le 28 mars 1929 et l'on note alors dans le sang :

88.000 globules blancs, dont 88 % de lymphocytes, 2 % de grands lymphocytes, 5 % de polynucléaires.

Sans traitement, le nombre des globules blancs diminue graduellement et des examens successifs montrent :

32.000 leucocytes, puis 48.000, puis 30.000 avec une formule qui ne change pas.

La rate et le foie n'ont aucune tendance à augmenter de volume; les auteurs ne notent non plus aucune infiltration ganglionnaire ni amygdalienne. L'état général est bon et cette leucémie ne se manifeste par aucun trouble, en dehors d'un urticaire tenace. L'examen des selles ne décèle aucun parasite.

Les auteurs, devant la marche de l'affection, ne font aucune thérapeutique, en particulier pas de radiothérapie, se contentant de suivre la malade pour intervenir si son état le nécessitait.

Lors de la publication de l'article, la malade était ainsi suivie depuis trois ans.

Les auteurs, d'autre part, estiment que le début de la maladie date de bien avant leur premier examen.

Guy RENDU, dans sa *thèse* (*Lyon*, 1954) signale trois observations qu'il range sous l'appellation de « forme médullaire pure » de la lymphose.

OBSERVATION V

1re OBSERVATION (Docteur REVOL)

Il s'agit d'un homme de 62 ans, M. GAL...

Dans ses antécédents, on note, en 1943, un drainage vésiculaire, compliqué d'une pleurésie purulente, traitée par pleurotomie, puis thoracoplastie.

En mai 1951, il présente une rétention aiguë par hypertrophie prostatique qui nécessite l'intervention. Peu de temps après, un examen du sang montre une leucocytose à 49.500, dont 89,5 % de lymphocytes.

En septembre 1951, l'*examen du sang* donne les résultats suivants :

Globules rouges : 4.050.000 ; hémoglobine : 96 % ; valeur globulaire : 1,18 ; globules blancs : 51.000 ; polyneutrophiles : 4 % ; leucoblastes : 4 %; lymphocytes : 31 % ; moyens mono : 57 % ; grands mono : 4 %.

Myélogramme : leucoblastes : 0,5 % ; lymphocytes : 33 % : moyens monos : 42,5 % ; grands monos : 4 %.

Il est alors institué un traitement hématopoïétique simple et, le 7 novembre 1951, l'examen montre un bon état général. La rate est perceptible. Les globules blancs : 76.000 ; les plaquettes sanguines : 150.000. Après six séances de téléradiothérapie, les globules blancs tombent à 13.300.

Le malade est régulièrement suivi, et l'on assiste à la réascension progressive des globules blancs.

A la consultation du 9 novembre 53, le malade montre un assez bon état général, malgré une hépatomégalie de trois travers de doigt. Pas de splénomégalie. On note la présence de ganglions de la grosseur d'une noisette dans l'aisselle droite.

Un *nouvel examen du sang* est pratiqué, qui donne :

Globules rouges : 3.900.000 ; hémoglobine : 84 % ; globules blancs : 201.600 ; polyneutrophiles : 4 % ; lymphocytes : 18 % ; moyens monos : 78 % ; grands monos : 1 %.

Cinq nouvelles séances de téléradiothérapie fatiguent le malade; les globules blancs tombent à 15.000 avec (le 14-12-53) :

Polyneutrophiles : 6 % ; lymphocytes : 21 % ; moyens monos: 72 % ; grands monos : 1 % et globules rouges : 3.700.000.

OBSERVATION VI

2e OBSERVATION (Docteur REVOL)

Il s'agit d'un homme, M. PIC..., 40 ans, venu au Centre de Transfusion comme donneur de sang. L'examen de sang systématique révèle une lymphose.

L'examen de la rate (25-10-51) est négatif. Pas de ganglions.

L'hématogramme donne :

Globules rouges : 5.760.000 ; hémoglobine : 105 % ; valeur globulaire : 0,92 ; globules blancs : 34.000 ; polyneutrophiles : 41 % ; lymphocytes : 47 % ; moyens monos : 9 % ; grands monos : 3 %.

Myélogramme : éléments mononucléés : 12 %. On s'abstient de tout traitement, mais le malade est régulièrement suivi.

Le 24 août 53, le malade présente de petits ganglions axillaires.

L'*examen du sang* donne :

Globules rouges : 5.480.000 ; globules blancs : 45.400 ; polynucléaires : 18,5 % ; éosinophiles : 1,5 % ; lymphocytes : 25,5 % ; moyens monos : 51 % ; grands monos : 7 %.

Le *myélogramme* décèle 23 % d'éléments mononucléés. Toujours pas de traitement.

Et, le 6 novembre 53, un *nouvel examen* est pratiqué, qui donne :

Globules blancs : 66.200, avec polynucléaires : 23 % ; éosinophiles : 0,5 % ; lymphocytes : 35 % ; moyens mononucléaires : 40,5 % ; grands monos : 1 %.

Et on note la présence, sous un petit volume, de ganglions axillaires, cervicaux et sous-maxillaires.

OBSERVATION VII

(3e OBSERVATION de RENDU)

Il s'agit d'une femme, Mme JUN..., 44 ans. Cette malade, en mai 1951, fait une hémoptysie. On découvre une caverne du sommet droit. Il lui est administré 120 gr. de streptomycine. Elle rentre, en septembre 1951, dans le service du Docteur BRUN où, devant la persistance de bacilles de Koch dans les crachats, on pose une indication de thoracoplastie. Et l'examen hématologique pré-opératoire systématique révèle la lymphose.

Globules rouges : 3.950.000 ; hémoglobine : 74 % ; valeur globulaire : 0,94 ; globules blancs : 56.000 ; polyneutrophiles : 5 % ; lymphocytes : 9 % ; moyens monos : 27 % ; grands monos : 59 % ; plaquettes : 100.000.

Myélogramme : Leucoblastes : 8 % : lymphocytes : 43 % ; grands monos : 39 %.

La malade présente des ganglions cervicaux de la grosseur de petits pois et une splénomégalie de un travers de doigt.

Comme traitement, elle reçoit trois cachets de chloronaphtine pendant 23 jours. Les globules blancs tombent à 10.000, dont 56 % de polynucléaires.

En février 1952, une thoracoplastie de quatre côtes améliore son état pulmonaire avec disparition des bacilles de Koch dans les crachats. On ajoute un traitement à l'Isoniaside et au P.A.S. (600 gr.).

En octobre 1952, apparition de ganglions carotidiens gauches et sous-maxillaires de la grosseur de noisettes.

Un *hémogramme* donne :

Globules rouges : 3.900.000 ; hémoglobine : 68 % ; globules blancs : 86.000 ; leucoblastes : 16 % ; moyens monos : 68 % (souvent atypiques) ; lymphocytes : 6 %.

Un nouveau traitement à la chloronaphtine (3 cachets pendant 12 jours, puis 3 ampoules pendant 12 jours) fait tomber les globules blancs à 8.000.

Puis, le 31 janvier 1953, lors d'un nouveau séjour de la malade dans le service, on note la présence d'asthénie, d'une température à 38° et 39°, de pâleur diffuse, de ganglions cervicaux gauches, axillaires et inguinaux bilatéraux, et d'une splénomégalie de quatre travers de doigt. Pas d'ecchymoses ni d'hémorragies.

L'*examen du sang* donne :

Globules rouges : 2.070.000 ; globules blancs : 130.000 ; leucoblastes monocytoïdes : 98 % ; plaquettes : très rares.

Myélogramme : 97 % de leucoblastes.

Comme traitement : transfusion (13 litres). Chloronaphtine (3 cachets pendant 25 jours). Cortisone (2 gr. 175), puis A.C.T.H. (2 gr. 725) et antibiotiques.

Après être tombés à 9.800 le 13 mars, les globules blancs remontent peu à peu pour atteindre 126.000 le 24 avril. Un essai de « gaz de moutarde » ne donne aucun résultat. La température persiste. Il se produit des épistaxis et la malade meurt le 1er avril 1953.

OBSERVATION VIII

MM. Delore, A. Guichard, R. Brette et L. P. Philippe publient, dans le *Lyon Médical* du 17 juin 1945, l'observation d'un homme âgé de 64 ans, colleur d'affiches, ne présentant rien de particulier dans ses antécédents, qui se mit à ressentir, en février 1944, plusieurs vertiges de Ménière, d'origine labyrinthique probable, déclanchés par les changements de position, en même temps qu'apparaissait un œdème bilatéral des jambes avec ulcération cutanée malléolaire de petites dimensions et sans caractère particulier.

Il entre à l'hôpital et, en mars 1944, l'examen révèle une anémie accentuée avec pâleur des téguments, 2.750.000 globules rouges, 80 % d'hémoglobine, valeur globulaire 1,55. Il s'agit d'une formule de leucémie lymphoïde avec 240.000 globules blancs, dont 5 % de poly et 95 % de la série lymphoïde (10 lymphoblastes, 60 prolymphos, 25 lymphos). On ne trouve aucun des signes viscéraux habituels de la leucémie lymphatique : ni foie, ni rate, ni ganglions lymphatiques palpables dans les carrefours lymphatiques superficiels ; tout juste note-t-on quelques petits ganglions inguinaux gauches du volume de petits pois, du type micropolyadénopathie et en relation possible avec la plaie cutanée.

On met le malade, du 31 mars au 20 avril, à un traitement par l'Hépatrol et, du 25 avril au 15 mai, à des séances de radiothérapie. Il en résulte une amélioration de l'anémie (les globules rouges remontant à 3.100.000 le 15 mai) et de la leucytose qui baisse à 63.000 globules blancs.

En juin 1944, la maladie paraît stabilisée ; il y a 3.394.000 globules rouges, 16.000 globules blancs, mais formule qualitative de lymphose avec 15 polyneutro, 2 monos et 83 éléments lymphoïdes (2 lymphoblastes et 81 lymphocytes).

Le 24 octobre 1944, on réexamine le malade : ni le foie, ni la rate, ni aucun ganglion inguinal, axillaire, épitrochléen, sus-claviculaire, médiastinal, ne sont perçus. On trouve juste un petit ganglion, de la taille d'une petite noisette, dans chaque gouttière carotidienne. Les radiographies du squelette sont négatives. Les examens de sang montrent la persistance de la leucémie lymphoïde à forme médullaire pure : 4.680.000 globules rouges, 130.000 globules blancs, dont :

Polyneutrophiles : 7 ; éosinophiles : 2 ; monocytes : 34 ; éléments lymphoïdes : 57, dont grands lymphocytes : 18, lymphocytes : 39 ; plaques réticulées : 113.160 par mm^3.

Le médullogramme montre une lymphocytose presque exclusive avec absence de tout élément jeune :

Polyneutro : 8 ; monocytes : 3 ; lymphocytes : 89 ; plaques réticulées : 3.

Voici maintenant deux observations où la leucémie lymphoïde a évolué parallèlement à un cancer :

OBSERVATION IX

M. P. Lechelle et S. Viallard et Rosey signalent, dans le *Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* (1946, page 168) « Un cas de leucémie lymphoïde chronique sans splénomégalie ni adénopathie périphérique, évoluant de pair avec un cancer suppuré du poumon ».

Cet état leucémique est découvert par hasard en pratiquant un examen du sang destiné à mesurer l'intensité de l'anémie chez un sujet atteint d'abcès pulmonaire ou supposé tel. Rien dans les signes cliniques ne le laissait prévoir.

Il s'agit d'un homme, M. Sch..., 63 ans, qui vient consulter le 4 juillet 1945 pour un amaigrissement important, avec asthénie marquée et expectoration purulente quotidienne abondante. Le malade tousse et crache depuis longtemps. En mars 1944, on a découvert, à la base du poumon droit, une ombre homogène. En janvier 1945, à l'occasion d' « une grippe », on a découvert une image aréolaire, d'où le diagnostic d'abcès du poumon. Le malade est anorexique. Il a maigri : 45 kg. au lieu de 70 kg.

Dans les antécédents personnels, on note une blennorragie à 18 ans, une pneumonie à 22 ans, un chancre syphilitique en 1914 soigné 2 ou 3 mois pendant la guerre, traitement repris après la guerre jusqu'en 1922. Depuis, rien. Le père de M. Sch... est décédé à 49 ans d'un sarcome. Le malade est fébrile : 37°5, 38°. Pas d'anomalie du système nerveux. Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume. On ne trouve aucun ganglion en dehors d'une minime adénopathie inguinale bilatérale. Les amygdales ne sont pas augmentées de volume.

Le B.W. est négatif. L'urée sanguine est de 0 gr. 26 par litre, les temps de saignement et de coagulation sont normaux.

L'*examen du sang* donne :

Globules rouges : 3.435.000 ; globules blancs : 48.000 ; hémoglobine : 75 % ; valeur globulaire : 1 ; polyneutrophiles : 5 %;

éosinophiles : 1 % ; basophiles : 0 ; lymphocytes : 92 % ; monocytes : 2 %.

Quelques éléments sont histolysés. Il y a une légère amysocytose. Le fond d'œil est normal.

Le *myélogramme* donne :

Polyneutrophiles : 25 % ; métamyéloneutrophiles : 1,5 % ; myéloneutrophiles : 1 % ; lymphocytes : 65,5 % ; mononucléaires : 1 % ; érythroblastes : 1 % ; monoblastes : 5 %.

La température est constante et oscille entre 37°5 et 38°5. La rate et les ganglions périphériques n'ont jamais augmenté de volume et n'ont jamais pu être perçus cliniquement.

Plusieurs petites transfusions ont été pratiquées.

Le malade meurt le 14 novembre 1945.

L'autopsie permit l'étude macroscopique des divers organes et fut négative, la rate et les ganglions ne présentant en particulier aucune hypertrophie. Elle permit en outre de poser le diagnostic de cancer du poumon à type d'épithélioma à grosses cellules pseudo-malpighiennes. Il ne s'agissait pas, en particulier, de lymphome pulmonaire, car l'examen des crachats montrait la prédominance presque exclusive des polynucléaires.

OBSERVATION X

Une autre observation, calquée sur la précédente, est celle que M. Even, J. Vibert et M. Oury publient dans *Le Paris Médical* du 4 mars 1950. Ils signalent, à cette occasion, en plus de l'observation précédente, une observation de Deparis dans la *thèse* de Dikerman (1949).

Ils la résument ainsi :

En résumé, altération de l'état général avec fébricule, toux et crachats hémoptoïques ; petit épanchement purulent cloi-

sonné de la base droite ; opacité rétractile des lobes moyen et supérieur droits ; végétation saignante dans la bronche souche droite, autant de manifestations évocatrices de cancer bronchique, bientôt confirmé par la biopsie qui révèle l'existence d'un épithélioma spino-cellulaire ; mais la surprise, c'est la leucémie lymphoïde révélée par l'hémogramme et le myélogramme.

Hémogramme : globules rouges : 2.350.000 ; globules blancs : 103.000 ; polynucléaires : 11 ; poly éosinophiles : 0,5 ; basophiles : 0 ; monocytes : 0,5 ; lymphocytes : 88.

Myélogramme : myéloblastes : 1 ; promyélocytes : 1 ; myélocytes : 4 ; monocytes : 0,5 ; lymphocytes : 80 ; érythroblastes : 0,5.

Examens ultérieurs : Du 6 octobre 1949 au 28 novembre 1949, 21 séances de radiothérapie à raison de 250 r. par séance. Aucune amélioration appréciable des troubles fonctionnels et généraux, aucune modification radiologique. A souligner seulement l'augmentation progressive des globules rouges de 2.350.000 à 3.800.000 et surtout la diminution considérable des globules blancs, de 103.000 à 7.400, avec un pourcentage leucocytaire subnormal (polyneutrophiles : 61 ; éosino : 1 ; baso : 0 ; lymphocytes : 35; monocytes : 3).

Nous avons trouvé également, dans la littérature, des cas de leucose lymphoïde qui évoluaient sous le masque d'une anémie grave aplastique, sans augmentation de volume de la rate, ni des ganglions. Rohr, Klima et Seyfried, Storky, Naegeli, Weil et Aschkenesy les ont signalés. Mais la formule sanguine, avec sa diminution du nombre des globules rouges et blancs, et l'évolution plus rapide de la maladie, leur donnent un aspect particulier assez différent de celui des cas que nous avons rapportés. Nous tenions cependant à les signaler, ainsi que les cas de Liotta, dans lequel l'évolution est subaiguë et le nombre de leucocytes normal, et le cas de Muller, Michellant et Duval, où la leucémie lymphoïde se termine en six mois par une évolution myéloblastique aiguë.

Observations de	Age	Sexe	Température	Mode de début	Evolution	Traitement
Ch. Aubertin	56	M.	37°	Hémorragies purpura épistaxis hématurie	Ambulatoire mai 26 - janvier 27 mais déjà plus. mois auparavant	Cl. Ca. Sérum hémopoïétique Transf. intra-musculaires Rayons X sur épiphyses osseuses Thorium X
Bensis et Gouttas (1er cas)	58	F.	37°	Léger chapelet ganglionnaire Exophtalmie	4 ans avant 1927, puis 1931	Rayons X sur rate et ganglions
Bensis et Gouttas (2e cas)	58	F.	37°	Urticaire	Connue dep. 3 ans	Rien
Revol	62	M.	37°	Trouvée au cours d'une rétention d'urine aiguë	Vivant après 3 ans	Sérum hémato-poïétique Rayons X et télérayons X
d°	40	M.	37°	Par hasard (donneur de sang)	Vivant après 2 ans	Rien
Brun	44	F.	38°	Tuberculose pulmonaire Examen par hasard	Décédée 2 ans après la découverte	Chloronaphtine Isonazide P.A.S. Thoraco Transfusions Cortisone A.C.T.H.
Lechelle et Viallard	63	M.	37,5/38°	Asthénie expectoration amaigrisse-ment (70 à 45 kg.)	Décédé	Transfusions
Even	68	M.	38°	Cancer pulmonaire (hasard d'un examen hématol.)	Décédé	Rayons X
Delore	64	M.	37°	Vertiges de Ménière Ulcère malléolaire	Vivant au bout d'un an	Hépatrol Radiothérapie
Prof. de Grailly	65	F.	37°	Asthénie	Vivante depuis 5 ans	Uréthane P. 32

Antécédents	Etat général	Pouls	Rate	Ganglions	Globules blancs	Globules rouges
Aucun	Bon	84	Rien	Rien	86.800	4.930.000
Dengue à 36 ans 4 ans avant, léger chapelet ganglionnaire	Bon	—	Rien	Petits gangl. cervicaux	120.000	4.100.000
Dengue à 57 ans Congestion pulmonaire	Bon	—	Rien	Rien	88.000	—
Cholécystite	Bon	—	Très légère augm. de volume	Petits gangl. aisselle droit. au bout de 2 ans	51.000 puis 201.600 puis 15.100	4.050.000 3.900.000 3.700.000
Aucun	Bon	—	Rien	Petits gangl. au bout de 2 ans	34.000 45.400 66.200	5.700.000 5.480.000
—	Mauvais	—	Légère augm. de volume	Tout petits ganglions	56.000 130.000	3.950.000 2.700.000
Blennorragie 18 ans Pneumon. 22 ans Chancre syphil. Père décédé cancer	Mauvais	—	Rien	Rien	48.000	3.435.000
Pas d'antécéd.	Mauvais	—	Rien	Rien	103.000	2.350.000
Pas d'antécéd.	Bon	—	Rien	Petits gangl. gouttières carotidiennes	240.000 63.000 16.000 123.000	2.750.000 3.100.000 3.394.000 4.691.000
Pas d'antécéd.	Bon	100 au début	Rien	Rien	12.000 72.600 32.500 26.600	4.557.000 3.600.000 3.720.000 3.090.000

CHAPITRE IV

ETIOLOGIE

Voilà donc dix observations de malades atteints de leucémie lymphoïde chronique sans augmentation de volume de la rate ni des ganglions, la maladie ayant été reconnue par hémogramme.

Tous ces malades sont des adultes âgés : huit sont autour de la soixantaine, deux ont plus de quarante ans. Ce fait est commun aux leucémies lymphoïdes de la forme ganglionnaire, mais alors qu'habituellement la leucémie lymphoïde frappe de préférence le sexe masculin, nous voyons ici que cette préférence est partagée, puisque six malades de nos observations sont des hommes et quatre des femmes. Cependant, une statistique de dix cas est un peu grêle pour tirer des conclusions définitives en ce domaine.

Quant aux professions exercées par les malades, elles ne sont pas toujours signalées dans les observations et, quand elles le sont, leur grande diversité ne permet de rien retenir qui puisse faire suspecter une origine toxique, par exemple.

CHAPITRE V

ANATOMO - PATHOLOGIE

L'*anatomo-pathologie* des dix observations est assez remarquable.

Les myélogrammes n'ont pas été pratiqués systématiquement, mais, chaque fois que la ponction sternale a pu être faite, elle a montré régulièrement une dégénérescence lymphoïde de la moelle.

Mais c'est surtout l'hématologie de ces cas qui présente une similitude certaine. Au point de vue hématies, on note que, chaque fois, l'anémie est légère, toujours au dessus de 3.400.000 globules rouges, sauf dans un cas où la tuberculose pulmonaire concomitante et l'état de la malade expliquent ce degré d'anémie.

Le nombre des leucocytes est toujours augmenté, mais modérément. On voit, à la lecture des observations, que cette augmentation tend à s'accentuer au fur et à mesure du vieillissement de la maladie, mais dans des proportions modestes.

Dans l'observation du Docteur DELORE, le nombre des leucocytes atteint toute de même une fois 240.600 ; mais, dans tous les cas, la maladie est assez sensible à la thérapeutique et l'image hématologique s'améliore toujours après les divers traitements, tombant une fois de 103.000 à 7.400 leucocytes.

Au point de vue de la formule, on note un nombre de polynucléaires presque toujours au-dessous de 10 %, sauf dans un cas où ce nombre atteint 18 %. Les mononucléaires ne contiennent que 2 à 5 % de monocytes, tout le reste étant constitué par les lymphocytes petits ou moyens. Il n'y a pas de lymphoblastes dans le sang circulant, ou bien on ne les rencontre qu'en tout petit nombre. En somme, l'image habituelle est celle d'une leucémie lymphoïde modérée avec un très léger degré d'anémie.

CHAPITRE VI

SIGNES CLINIQUES

Dans un cas, la maladie s'est révélée par des hémorragies qui ont pris la forme de purpura, épistaxis, hématurie. Une autre fois, c'est un léger chapelet ganglionnaire cervical qui a attiré l'attention. Une femme a eu, pendant un certain temps, de l'urticaire. Deux autres ont présenté de l'asthénie et de l'amaigrissement, assez considérable une fois, léger une autre fois. Une fois encore, c'est à l'occasion d'un examen du sang pratiqué chez un prostatique en rétention que le diagnostic a pu être fait. De même chez un malade, donneur de sang, la maladie ne s'était révélée par aucun signe clinique. Enfin, c'est également par hasard, chez un malade atteint de tuberculose pulmonaire, et chez deux autres atteints de cancer pulmonaire, que le diagnostic a été posé.

Le mode de début est donc très divers et, si l'on excepte les cas où les signes hémorragiques ou le petit chapelet ganglionnaire ont attiré l'attention sur le système sanguin, on voit que c'est tout à fait par hasard que la maladie s'est révélée, par un hémogramme systématique. L'asthénie et l'amaigrissement font bien partie des symptômes habituels de la leucémie lymphoïde à forme ganglionnaire, mais d'ordinaire c'est la présence des ganglions et de la grosse rate, et non l'asthénie qui est un symptôme banal, qui incitent le médecin à faire pratiquer un hémogramme.

Ici, il n'en est rien, et c'est au cours d'un examen du sang, systématique si l'on peut dire, que la leucémie lymphoïde s'est révélée ; et il est probable que la malade tuberculeuse pulmonaire serait morte sans qu'on eût soupçonné l'existence de troubles sanguins en l'absence de l'hémogramme. Il est possible d'ailleurs qu'un grand nombre de leucémies évoluent pendant un temps assez long en restant insoupçonnées, certaines même aboutissant à la mort sans s'être révélées.

L'état général des malades, au cours de l'évolution de leur leucémie lymphoïde, est en général conservé. Dans sept cas sur dix, on note en effet que l'état général est bon jusqu'au moment de la prise de l'observation, et nous ne sommes pas renseignés sur les suites de la maladie.

Dans les deux cas où l'évolution a été fatale rapidement, après que le diagnostic de la maladie eût été posé, on note une maladie intercurrente grave : une fois, la tuberculose pulmonaire, et la maladie a évolué encore pendant deux ans ; une autre fois, c'est un cancer pulmonaire qui est associé à la leucémie lymphoïde chronique, ce qui explique l'évolution rapidement mortelle.

C'est l'observation de Mlle Mas... qui montre la plus longue évolution puisque voilà cinq ans déjà que le diagnostic a été posé, et que la malade continue à vaquer à ses occupations sans aucun signe clinique qui puisse faire penser à la leucose.

A la lumière des observations précédentes, il est assez difficile de prévoir quelle sera l'évolution de la maladie puisque huit observations rapportées le sont du vivant des malades ; deux cas seulement sont rapportés après leur mort, l'un de tuberculose, l'autre de cancer pulmonaire.

Cependant, il semble que le pronostic est fonction du nombre initial des globules rouges et qu'une lymphoïdose où le nombre des globules rouges reste supérieur à 4.000.000 soit un pronostic immédiat moins sévère qu'une anémie au-dessous de 3.000.000.

De même, l'augmentation modérée du nombre des leucocytes peut laisser espérer que le processus restera chronique encore un long moment.

Il est probable cependant que cet état de lymphoïdose chronique place les malades dans un état de moindre résistance vis-à-vis des infections qui risquent de compliquer et de hâter l'évolution de la maladie.

CHAPITRE VII

DIAGNOSTIC DES ETATS LYMPHOIDES DU SANG

Donc, la maladie se présente souvent comme un état lymphoïde du sang. Mais, s'il est relativement facile de faire le diagnostic lorsque le nombre des leucocytes est très augmenté, il est plus délicat dès que le chiffre des leucocytes n'est que subleucémique.

La lymphocytose sanguine est ordinairement facilement rapportée à sa cause dans la *coqueluche* où les quintes typiques facilitent le diagnostic, d'autant plus que la coqueluche touche surtout les enfants et les adultes jeunes.

Au cours des *oreillons* également, on peut noter une augmentation de la proportion des lymphocytes. Mais le nombre des globules blancs est normal ou légèrement augmenté.

La *lymphocytose* de CARL-SMITH pose un problème beaucoup plus difficile ; mais elle frappe surtout les enfants de 2 à 7 ans, s'accompagne d'un catarrhe rhino-pharyngé et, plus rarement, de douleurs abdominales, éruption morbilliforme et syndrome méningé net.

Cependant, il peut y avoir une forme primitive qui frappe également les adolescents et les adultes jeunes, quoique rarement, et une forme ambulatoire découverte par

l'examen hématologique, en général dans l'entourage d'enfants atteints de lymphocytose infectieuse aiguë.

Les globules rouges et l'hémoglobine sont en règle normaux. On peut rencontrer sur les lames quelques lymphoblastes. Le sang ne redevient normal que trois à six mois après. Mais le myélogramme y est normal.

Mentionnons également la *mononucléose infectieuse* où les mononucléaires, qui entrent dans la proportion de 50 à 80 % dans la formule, peuvent faire penser à une subleucémie lymphoïde. Mais la présence de plasmocytes et la réaction de Paul et Bunel font le diagnostic.

Les *infections chroniques* surtout peuvent s'accompagner de lymphocytose, en particulier la tuberculose. Cette lymphocytose, dans ce cas particulier, coïncide alors avec de franches améliorations dans l'état du malade. Mais, rarement, la proportion des lymphocytes dépasse 50 % et surtout le nombre des leucocytes est normal ou légèrement augmenté. De plus, cette lymphocytose reste limitée au sang circulant.

C'est cependant à une réaction lymphoïde infectieuse que MM. Even, Vibert et Oury ont rapporté la leucémie lymphoïde de leur cas, ainsi que celle de MM. Lechelle, Viallard et Rosey, et celle de M. Deparis, toutes les trois évoluant sur des malades atteints de cancer du poumon suppuré.

Peut-être cela explique-t-il les bons effets du vaccin streptococcique dans les leucémies lymphoïdes rapportées par certains auteurs.

Une leucocytose modérée à lymphocytes a été également signalée par Sabrazès et Baserga au cours de *tumeurs hypophysaires* dont on peut rapprocher les leucocytoses expérimentales d'origine centrale par piqûre du corps strié, du thalamus et de l'hypothalamus, avec une aiguille électrique (Rosenow), ou bien au cours de ponctions ventriculaires (Castex).

Cependant, dans tous ces états où le diagnostic n'est pas tout à fait assuré, la ponction sternale lèvera les doutes et rattachera à la leucémie lymphoïde les états s'accompagnant d'une lymphoïdose médullaire, la nature intime de cette lymphoïdose étant un autre problème.

CHAPITRE VIII

TRAITEMENT

I. Les moyens physiques

Le traitement entrepris dans le cas de Mlle Mas... n'a pas semblé particulièrement actif. Il a d'abord été fait un traitement par l'uréthane par voie buccale à la dose de 1 gr. par jour pendant trois semaines à un mois. Il a été assez mal supporté. Par la suite, on a utilisé le phosphore radio-actif P. 32, qui a été employé à 15 jours d'intervalle quatre fois aux doses de 2 millicuries chaque fois.

Avant le traitement, le 11 février 1954, on note :

Hématies : 3.600.000 ; héomoglobine : 75 % ; leucocytes 72.600, dont lymphocytes : 90 % (avec quelques formes jeunes) ; polynucléaires : 10 %.

Le traitement est entrepris le 24 février 1954.

Un nouvel examen, pratiqué au début du mois de juin, montre :

Taux d'hémoglobine : 70 % ; hématies : 3.090.000 ; leucocytes : 21.600 ; V. G. : 1 ; polyneutrophiles : 2 % ; éosino : 0 ; baso : 0 ; monocytes : 1 % ; lymphocytes : 97 %.

On peut dire que le phosphore radio-actif n'a été que légèrement bénéfique, puisque le nombre des leucocytes est descendu à 21.600, mais avec chûte du taux des polynucléaires de 10 % à 2 % et atteinte de la série rouge.

Dans les autres cas relatés, les auteurs ont employé d'abord les rayons X, malgré l'absence de localisation.

Le cas rapporté par Ch. AUBERTIN a été traité par la radiothérapie au niveau des épiphyses osseuses des os longs et accessoirement de la rate. L'auteur n'indique ni les doses ni le nombre des séances. Cependant, le traitement paraît très actif puisque, après quelques séances de radiothérapie, dit-il, le chiffre leucocytaire tombait de 86.800 à 10.800, avec une proportion de polynucléaires qui montait de 19 à 34 %, et il tire la conclusion que, malgré l'absence de myélogramme, il est à peu près certain que l'hypertrophie de la moelle existe et qu'à elle seule elle est assez intense pour retentir sur le sang. « L'action de la radiothérapie, sur les seules épiphyses, le prouve. »

BENSIS et GOUTTAS, également, ont utilisé la radiothérapie, mais, à la différence de Ch. AUBERTIN, ils ont dirigé le traitement uniquement sur la rate et le petit chapelet ganglionnaire avec un succès aussi complet.

REVOL a utilisé la téléradiothérapie, la première fois six séances, la deuxième fois, à deux ans d'intervalle, cinq séances. Il a enregistré une chute du nombre des leucocytes de 200.600 à 15.100.

EVEN, VIBERT et OURY ont également utilisé la téléradiothérapie avec succès.

Nous voyons donc que, malgré les modalités différentes, les auteurs ont obtenu un égal succès par l'emploi de la radiothérapie.

On l'utilise depuis que SENN et PUSEY l'ont employée en 1902 aux Etats-Unis. Depuis 1925, on utilise la téléradiothérapie.

On emploie d'ordinaire deux techniques :

L'irradiation locale sur les ganglions et la rate en plusieurs champs alternés. Elle se fait sous une tension de 180 à 250 kilovolts, ampérage 20 milliampères, avec un filtrage de 1 mm. de cuivre et 1 mm. d'aluminium. Ces doses ordi-

naires sont de 150 à 200 r. répétés trois fois par semaine avec un total de 1.000 à 4.000 r. Les champs sont de 10 cm. sur 10 cm. La distance de 25 à 50 cm.

La téléradiothérapie se fait dans les mêmes conditions, l'ampoule étant placée à 1 m. 50 du sujet. Les doses sont alors de 10 à 25 r., trois fois par semaine, avec un total de 60 à 200 r. On répète les séries à chaque aggravation des signes cliniques ou hématologiques, ou bien on fait des doses régulièrement espacées de 10 à 12 semaines. Ces irradiations sont, en général, suivies par une anémie qui s'améliore dans les semaines qui suivent. Une anémie marquée peut donc être une contre-indication à la méthode. L'image hématologique est, en général, améliorée, tout au moins lors des premières séances, le sujet devenant, par la suite, radiorésistant.

Des incidents mineurs, d'ordre digestif, peuvent se produire ; ils sont à type de nausées, vomissements, diarrhées: c'est le « mal des rayons ».

Comme accidents majeurs : rarement une agranulocytose.

Le *Thorium X* est également administré dans les leucémies par voie intramusculaire aux doses de 100 à 400 microgrammes, une injection par semaine ; 4 à 6 injections au total.

Actuellement, on lui préfère le *Phosphore P.* 32, employé depuis 1939. La période de ce corps radio-actif (1/2 vie de ses rayons β) est de 14,3 jours. Une millicurie de ce produit, chez un adulte de 70 kg., équivaut, pendant 24 heures, à une irradiation totale de 0,6 r. (Kemey). Le P. 32 diffuse dans tout l'organisme, mais se fixe particulièrement sur les organes où existent des localisations leucémiques importantes. On l'emploie quelquefois par voie veineuse, une ou deux fois par semaine, 2 millicuries chaque fois, jusqu'à un total de 8 millicuries. Mais la voie buccale lui est généralement préférée. On l'emploie alors sous forme de sels

de potassium à 15 ou 20 jours d'intervalle jusqu'à un total de 15 à 20 millicuries. Le nombre des globules rouges reste en général stationnaire. Cela présente l'avantage de pouvoir instituer un traitement ambulatoire, mais aussi le risque d'anémie aplastique et d'agranulocytose. L'action est parfois retardée, suivant quatre à six semaines l'administration du produit.

On emploie encore actuellement le *radio sodium* dont la période est de 14,8 heures seulement aux doses de 50 millicuries par semaine. Les effets sont comparables à ceux de P. 32 et de la radiothérapie.

Le *radio Arsenic As* 76 a une période de 26,5 heures et une grande pénétration de ses rayons β et γ. Il aurait un dermatotropisme net. Il est actuellement en expérimentation.

II. Les moyens chimiques

D'abord l'*arsenic*, un des médicaments les plus anciens, préconisé en 1865 par Lisauer. Il est surtout employé sous forme de liqueur de Fowler, à la dose de 6 gouttes par jour pendant 3 jours. On augmente ensuite d'une goutte pour atteindre le maximum de 45 gouttes que l'on continue jusqu'à ce que le nombre des leucocytes tombe à 20.000. Après quelques jours d'arrêt, on reprend la médication à doses plus faibles. Les signes cliniques sont souvent favorablement influencés et l'anémie souvent réparée. L'apparition de diarrhées, de nausées, de polynévrites ou de mélanose, doit faire cesser le traitement.

L'arsenic, sous forme de *cacodylate de soude*, a été également employé sans grand succès.

Le *benzol* $C^6\ H^6$ est également un ancien médicament. On l'utilise à raison de 40 à 50 gouttes par jour en trois fois au milieu des repas dans du lait, du vin ou du sirop, en capsules glutinisées contenant chacune 26 gouttes de benzène, soit 0 gr. 50 avec une égale quantité d'huile d'olive

pendant 10 à 15 jours. La voie rectale peut être employée. Elle est très bien supportée et supprime les désagréments de la voie buccale. Le taux des leucocytes baisse de 25 à 30 %. On suspend alors le traitement pendant 10 jours et on reprend jusqu'à ce que le taux des leucocytes descende aux environs de 20.000 par mm^3. Les résultats de la méthode sont temporaires. Ils ne durent, en général, que 6 à 10 mois. Elle expose à des accidents graves : anurie, hémorragies.

L'*uréthane*, ou carbamate d'éthyle, se donne à la dose de 3 ou 4 grammes par jour par prises de 0 gr. 50 à 1 gramme, surtout dans les leucémies myéloïdes, sans grand résultat.

Les *dérivés azotés* ont été également employés.

Le *méthyl bis* β *chloro-éthylamine*, employé en injections intraveineuses sans résultat.

Le *triéthylène mélamine* (T.E.M.), utilisé depuis octobre 1949 aux Etats-Unis, s'administre par la bouche à la dose de 2,5 mgr. à 5 mgr. par jour, quatre jours consécutifs. Il agit nettement sur les leucocytes et les signes cliniques. On suspend le traitement huit jours et on le reprend à doses plus faibles. Les incidents sont surtout d'ordre digestif (nausées, vomissements), d'ordre toxique, chaque cure entraînant la perte de 500.000 globules rouges.

Le β *naphtyl dichloro éthylamine*, ou *R.* 48, utilisé depuis 1948, s'administre *per os* à la dose de 100 à 400 mgr. par jour pendant trois semaines, ou par voie parentérale. Il est, en général, bien supporté, mais, comme pour les autres produits, les résultats sont inconstants et transitoires.

On a également employé la *colchicine*, l'*iode*, les *antifoliques*, l'*acide para amino benzoïque*, le *thiouracile*, le *myléran*, sans résultats.

III. Les moyens biologiques

La sérothérapie, à base de sérum humain leucolytique, a été utilisée, ainsi que la vaccinothérapie par vaccin strep-

tococcique; la malariathérapie, la vitamine D^2. Ce sont des pratiques abandonnées, ainsi que la morsure par tique infectée à spirocheta Duttoni et l'injection de sang leucémique irradié aux rayons X.

Les *transfusions sanguines* de sang isogroupe sont indiquées lorsque le degré d'anémie est important. Elles ont pu prolonger l'évolution des leucémies.

Des œstrogènes ont été administrés, surtout dans la leucémie myéloïde, sans résultats.

La cortisone et l'A.C.T.H. — Expérimentalement, chez l'animal, ces hormones provoquent une lymphocytopénie avec involution des organes lymphoïdes, une augmentation des neutrophiles (surtout par l'A.C.T.H.), une diminution du nombre des éosinophiles circulant, une augmentation légère du nombre des globules rouges, une régression de l'hémolyse expérimentale. chez l'homme, la lymphopénie, avec régression des ganglions et de la rate, est presque la règle, ainsi que la stimulation du tissu myélogène. On observe également une augmentation du nombre des plaquettes. On emploie l'A.C.T.H. en piqûres intramusculaires profondes à raison de 50 à 100 mgr par jour. La cortisone par la bouche à la dose de 100 mgr par jour également. La voie orale est préférable, car elle évite le danger d'infection par piqûre, redoutable chez les leucémiques. Le régime déchloruré est strict. Il faut surveiller les œdèmes possibles, la tension artérielle, le taux d'urée sanguine. L'état général des malades et la température sont favorablement influencés ; malheureusement ici encore, l'action n'est que passagère : quelques semaines à quelques mois. Les localisations sont parallèlement influencées par le traitement, dont la grande indication reste l'anémie hémolytique.

L'*actinomycine C.* est le dernier venu des médicaments. Il paraît actif sur les leucémies lymphoïdes chroniques, mais il est encore en pleine expérimentation.

CONCLUSIONS

I. L'observation, que nous devons à l'obligeance de M. le Professeur de Grailly, rapporte un cas de leucémie lymphoïde ambulatoire sans augmentation de volume de la rate ni des ganglions. L'évolution dure déjà depuis cinq ans.

II. Cette forme, M. Ch. Aubertin l'appelle la forme médullaire pure. Elle se caractérise, du point de vue clinique, par l'absence de grosse rate et de ganglions superficiels ou profonds ou de tout autre localisation.

Cependant, les ganglions peuvent apparaître au bout de quelques années d'évolution. Ils restent toujours très petits.

III. Le mode de début de la maladie est protéiforme et la découverte en général une surprise au cours d'un examen hématologique de routine.

IV. L'anémie est légère, la leucocytose modérée avec prédominance de lymphocytes.

V. L'évolution de la maladie est très lente, l'état général est peu touché. Il n'y a pas de fièvre.

VI. Le traitement est celui de la leucémie lymphoïde chronique de forme ganglionnaire.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :

Pour le Doyen,
L'Assesseur,

R. SIGALAS

Vu :

Le Président,

DE GRAILLY

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,
Bordeaux, le 5 juillet 1954
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Aubertin Ch. — Un cas de leucémie lymphoïde chronique sans augmentation de volume de la rate ni des ganglions (*Bul. et Mém. de la Sté Méd. Hôp. Paris*, 51-89-92, 1927).

— La chimiothérapie des leucémies (*Paris Médical*, 31-5-1947).

Bernard J. — Les maladies du sang (*Flammarion, édit.*, 1948).

Bernard J. et Bessis M. — Leucémie et glandes endocrines (*Le Sang*, 23, 205-232, 1952).

Bessis M. et Dreyfus. — Considérations sur les leucémies (*Semaine des Hôp.*, 17-7-48).

Bensis W. et Gouttas A. — Deux cas de leucémie lymphoïde sans splénomégalie ni hypertrophie des ganglions lymphatiques (*Le Sang*, 4, 29, 1930).

Delore P., Guichard A., Brette R., Philippe L. P. — Leucémie lymphoïde. Forme médullaire pure (*Lyon Médical*, 173-331, 1945).

Dubreuil J. A. — Les lymphoïdoses ou dicryptoleucoses lymphoïdes. Le problème des érythrolymphoses. Modes de début des formes spléniques (*Thèse*, Bordeaux, 1950).

Duperron. — Sur deux modes de début des leucoses lymphoblastiques (*Thèse*, Bordeaux, 1951).

Friedgood H. B. — The effect of lugol's solution on chronic lymphatic leukemia and its bearing upon the pathogenesis of exophtalmic goitre (*American Journal of the Medical Science*, 1932, t. CCXXXIII, p. 841).

FIESSINGER N. et Mme LAUR C. M. — Leucémie lymphatique splénique pure d'une durée de vingt ans et encore en traitement (*Le Sang*, 1936, page 743).

JAMBON M. — Actinomycine C (*Presse Médicale*, 15 mai 1954).

LAMY M. et MALLARMÉ J. — Traité de Médecine, tome XII (*Masson, édit.*, 1949).

LEAVELL. — Chronic leukemia : A Study of the incidence and factors influencing the duration of life (*American Journal of the Medical Science*, 196-329-340, 1938).

LECHELLE P., VIALLARDS, ROSEY. — Un cas de leucémie lymphoïde chronique sans splénomégalie ni adénopathie périphérique, évoluant de pair avec un cancer suppuré du poumon (*Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôp. de Paris*, page 168, 1946).

LINDSTROEM G. — Expérience sur les animaux de traitement par le sérum leucolytique. Essai de traitement des maladies du sang par un sérum spécifique (*Archives des Maladies du Cœur*, 1921, page 145).

LIOTTA D. — Leucemia lymphoblastica di origina midollare (*Reforma Med.* 46, 1011-1014, 23 juin 1930).

MICHON P., GAMALÉIA N., NOEL B. — Cryptoleucoblastoses d'évolution prolongée. Discussion des résultats thérapeutiques. (*Le Sang*, 1951, page 736).

MILHIT et LAMY. — Les anémies préleucémiques (*Bull. et Mém. de la Sté des Hôp. de Paris*, 28 octobre 1935, p. 1382).

MOFFIT H.C.J. et LAWRENCE J. H. — Chronic leukemia of long duration with a report of 31 cases with a duration of five years (*Ann. int. Méd.*, 30, 788, 1949).

MOUTHON D. — Les lymphoïdoses aleucémiques à participation médullaire (*Thèse*, Lyon, 1946).

MULLER B., MICHELLAND, DUVAL Raoul. — Un cas de leucémie lymphoïde à localisation purement médullaire, poussée aiguë terminale à type de leucémie myéloblastique (*Soc. Méd. Saint-Etienne*, 17 mars 1943).

NANTA A. — Les lymphodermies de la leucémie lymphatique (*Journal Méd. Franç.*, page 432).

REH Th. — Leucémie lymphoïde myélogène pure (*Archives des malad. du cœur, des vaisseaux, du sang*, 1921, p. 167).

RENDU G. — La lymphose. Contribution à l'étude de la leucémie lymphoïde et de ses formes dégradées (*Thèse*, Lyon. 1954).

SZREDER W. et FINKELKRAUT J. — Influence du vaccin streptococcique sur le tableau sanguin et les signes morbides au cours des leucémies (*Medycyna*, 7 sept. 1937).

TOURAINE A. — Variétés cliniques de la leucémie lymphoïde chronique (*Journal Méd. Franç.*, oct. 1922).

TROUILLER M. — Contribution à l'étude de la leucémie lymphoïde à forme médullaire pure (*Thèse*, Lyon, 1943).

WEIL E., ISCH, WALL, PERLES, ASCHKENASY. — La leucémie lymphatique chez le vieillard (*Le Sang*, p. 659, 1938).

WEIL P. E. et ASCHKENASY. — Un cas de cryto-leucémie lymphoïde sans splénomégalie, ni adénopathie, simulant une anémie grave aplastique (*Le Sang*, p. 359, 1938).

TABLE DES MATIÈRES

HISTORIQUE 9

CHAPITRE PREMIER :

Observation de M. le Professeur de GRAILLY 13

CHAPITRE II :

Observation de M. le Professeur Ch. AUBERTIN 15

CHAPITRE III :

Observations 19

CHAPITRE IV : Etiologie 30

CHAPITRE V : Anatomo-pathologie 31

CHAPITRE VI : Signes cliniques 35

CHAPITRE VII : Diagnostic des états lymphoïdes du sang .. 38

CHAPITRE VIII : Traitement 41

CONCLUSIONS 47

BIBLIOGRAPHIE 49